

Hepatitis necrótica infecciosa del conejo

PERFIL PATOGENICO DE UNA NUEVA ENFERMEDAD HEMORRAGICA

P. E. Marcato y col

(*Coniglicultura*, 25 (9): 59-64. 1988)

Introducción

Durante el año 1988 se ha difundido en el territorio italiano una enfermedad que ha desatado una viva inquietud por las graves pérdidas económicas que ha producido y por la hasta ahora gran dificultad para aislar las causas que la producen.

Las investigaciones morfológicas de los casos presentados tanto de forma espontánea como por las experiencias de infección provocada han permitido definir el cuadro patológico y explicar algunos de los mecanismos que causan sus lesiones, pudiendo establecerse algunas hipótesis sobre sus posibles causas.

De acuerdo con las averiguaciones se podría denominar a esta enfermedad como "*Hepatitis necrótica del conejo*", la cual afecta según parece sólo a los animales de más de 50 días de edad y más especialmente a los reproductores, contabilizándose una explotación en que las pérdidas de estos animales alcanzó el 93%, afectando por igual los conejares rurales e industriales.

Al principio los animales mueren de forma brusca, sin síntomas previos, pero con hemorragias nasales antes de producirse la muerte; en las formas menos rápidas se produce una obnubilación de los sentidos, incoordinación de movimientos y crisis convulsivas.

La "*Hepatitis Necrótica Infecciosa*", se presentó en la zona de Bolonia hacia el mes de febrero de 1988 y mostró un grave recrudecimiento en los meses de abril y mayo. Tenemos noticia que los primeros casos dados en Italia lo fueron en la Lombardía y se produjeron en octubre de 1986, enfermedad

que tiene ciertas similitudes con otra descrita en China entre 1984 y 1986 y denominada "*Enfermedad hemorrágica*" o "*Pulmonía Vírica infecciosa*".

Material y métodos

Se realizaron estudios anatomopatológicos e histológicos de 37 conejos muertos de diversas procedencias -Emilia Romagna, Sicilia y Lombardía- y 2 conejos con la enfermedad provocada de forma experimental, estudiándose las lesiones con diversos métodos tintoriales y microscopía electrónica. Asimismo se efectuaron estudios bacteriológicos selectivos e investigaciones virológicas en cultivos de células de riñón de conejo y líneas HEP₂.

Las infecciones artificiales se efectuaron suministrando extractos de órganos afectados a ratones, cobayos y conejos, bien fuera por vía oral o por inoculación de extractos orgánicos, sangre de afectados heparinizada o por sometimiento a estrecho contacto entre animales sanos y enfermos.

Los ensayos de inoculación se efectuaron en 6 conejos -3 de más de seis meses y 3 de 60 días -que se inyectaron por vía subcutánea con extracto de pulmón, por vía intramuscular con extracto de hígado, y por vía endovenosa con sangre heparinizada, extractos que fueron filtrados previamente a través de membranas de 0,20 micras.

Resultados

Los estudios y autopsias de muchos animales afectados, coincidían en que había presencia de sangre en el hocico y coloración

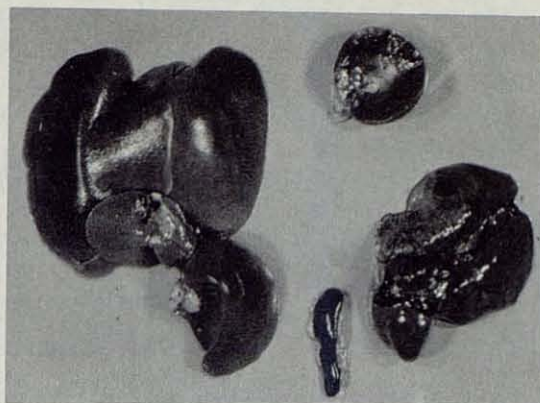


Fig. 1. Cuadro de un conjunto de lesiones hepáticas, renales, esplénicas y pulmonares.

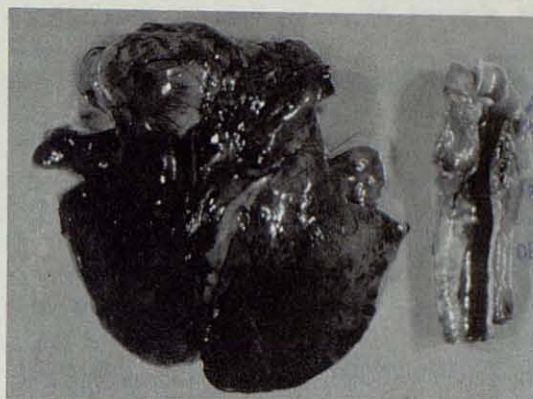


Fig. 2. Lesiones traqueales y pulmonares.

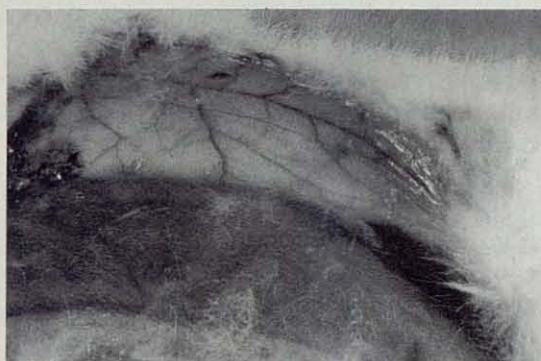


Fig. 3. Tinte icterico subcutáneo.

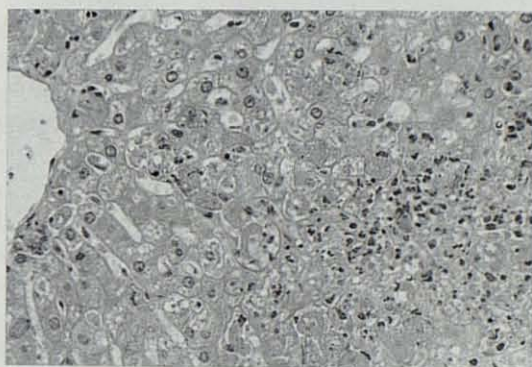


Fig. 4. Hígado, aspecto histológico de la necrosis del tejido.

ictérica del pabellón auricular y del tejido subcutáneo en un buen número de animales. Las muestras de sangre extravasada eran poco coagulables.

Aparato digestivo: se observó gastritis catarral con petequias o ulceraciones de la mucosa, el *intestino* afectado por numerosas hemorragias punctiformes o petequias y el *hígado* estaba muy afectado, con importantes manifestaciones regresivas, friable, decolorado, amarillento y con focos más o menos aparentes de necrosis y hemorragias focales.

Aparato respiratorio: Se observó una fuerte congestión de la *tráquea*, la cual contenía un líquido trasudado espumoso; edema *pulmonar* y hemorragias desde punctiformes hasta 1 cm de diámetro en la totalidad de los lóbulos.

Se encontraron hemorragias punctiformes en el corazón, riñón, timo, y a veces en el diafragma. El bazo presentó un aumento

uniforme de volumen pero con coloración normal o ligeramente más clara.

Los *ganglios linfáticos* mostraron hiperplasia, siendo característica la presencia de hemorragias, en el riñón con un cuadro nefrótico con coloración pálido-opaca a nivel superficial e interior.

Los estudios histológicos señalaron como muy graves las lesiones hepáticas graves, constantes y difusas: necrosis diseminada de los hepatocitos más acentuada en la periferia de los lóbulos, escasa infiltración granulocitaria en torno a los hepatocitos necróticos, frecuente y moderada infiltración en los espacios portabiliares con mononucleados y escasos granulocitos, hubo acúmulo de pigmentos biliares y hemosiderina en los hepatocitos y células de Kupffer, con un escaso número de hepatocitos grandes con hipertrofia de sus núcleos y aspecto granuloso.

En algunos casos se hallaron muestras de regeneración de los hepatocitos identificados por la reaparición de elementos binucleados. Ocasionalmente se identificaron núcleos de hepatocitos en división directa. Los hepatocitos necróticos mostraban el citoplasma homogéneo muy teñidos y con núcleos con manifestaciones carioplásticas o cariorréticas, o con degeneraciones a base de vacuolas esteatóticas en el citoplasma y en menor proporción de tipo hialino.

En los pulmones se apreció de forma constante, congestión, edema -alveolar y a veces

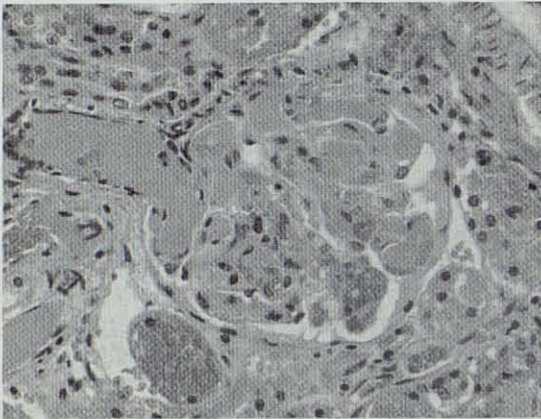


Fig. 5. Riñón. Trombosis hialina glomerular.

perivasal- y hemorragias alveolares. En cuatro casos se halló cariorexis del tejido linfoide peribronquial, focos de acúmulo de macrófagos endoalveolares, numerosos granulocitos en los septos alveolares y vacuolización de la íntima de las arterias como lesiones ocasionales.

En la totalidad de los casos se apreció una congestión de los vasos sanguíneos de la submucosa de la tráquea, junto con edemas. En seis casos apareció una moderada infiltración linfoplasmocitaria de la propia y en ciertos casos se daba alteración de las estructuras cartilaginosas traqueales que aparecían anormalmente calcificadas.

El bazo presentaba en la mayoría de ocasiones, lesiones necróticas con cariorexia del tejido linfoide, un ligero grado de congestión y un exceso de pigmento hemático. En algunos casos se halló una necrosis coagulativa de la

pulpa roja, que aparecía como si presentase células de aspecto hialino. En unos pocos casos se apreciaba una clara depleción linfocitaria, infiltración granulocitaria, hialinosis y trombosis arteriolar.

También en el timo y los ganglios linfáticos se observó con frecuencia señales de necrosis cariorética de los linfocitos. Además, en el timo a veces se comprobó congestión vascular, hemorragias, infiltración granulocitaria y en los nódulos linfáticos hiperplasia del parénquima linfoide.

A nivel del sistema nervioso central -cerebro y cerebelo- se apreció degeneración y necrosis neuronal, edema intramielínico de la sustancia gris en la casi totalidad de los casos y menos frecuentemente trombosis hialina de los capilares. Ocasionalmente, los nervios periféricos de los órganos torácicos y abdominales presentaban un fenómeno degenerativo con edema y afectación de los núcleos celulares.

En el estómago las lesiones ulcerativas aparecían como consecuencia de las hemorragias de la mucosa y a su vez estaban causadas por roturas arteriales regresivas por alteración de las células endoteliales y de su túnica media.

El intestino presenta hemorragias a nivel de la mucosa, observándose ocasionalmente microtrombosis hialinas y cariorexis de los linfocitos.

El miocardio presentó frecuentemente hemorragias, con raras microtrombosis hialinas y en algunos casos lesiones degenerativas de las células musculares.

Las investigaciones bacteriológicas y virológicas resultaron negativas, en tanto que los intentos de reproducir experimentalmente la enfermedad resultaron positivos al inocular frescos de pulmón e hígado en 4 conejos -2 de más de 6 meses y en 2 de 60 días-. Pasadas 48 horas de las inoculaciones, los animales adultos manifestaron fiebre durante 3 días, tras los cuales surgió un tinte icterico y la temperatura rectal descendió por debajo de lo normal. Los animales jóvenes presentaron anorexia, incoordinación y falta de equilibrio.

En esta fase se realizó una extracción de sangre por punción intracardíaca y los animales murieron a las pocas horas. En los individuos de 60 días a la inoculación seguía

un período de fiebre durante 3 o 4 días y luego ictericia, pero sin aparecer síntomas nerviosos, curando luego espontáneamente.

Los exámenes de sangre de los animales enfermos tenían anemia y leucocitosis neutrófila y aumento de las transaminasas, lo que evidenciaba los trastornos hepáticos.

Los dos conejos muertos de forma experimental presentaron en la autopsia, además de ictericia, las mismas lesiones que los casos espontáneos con hepatopatía grave, focos hemorrágicos en diversos órganos, nefrosis e incoagulabilidad de la sangre.

Los exámenes al microscopio electrónico del hígado de 6 conejos -4 infectados y 2 con la enfermedad experimental- señalaron modificaciones ultraestructurales del núcleo y del citoplasma de tipo degenerativo y necrótico, con aparición de cuerpos redondos u ovoides formando una estructura granular.

Discusión

La enfermedad de la cual se han presentado diversos aspectos morfológicos está caracterizada por lesiones debidas en parte al agente causal y en parte por lesiones tisulares.

Pueden señalarse como principales lesiones primarias las de tipo hepático -hepatitis necrótica-, vasculares -microangiopatía-, afecciones del tejido hematopoyético -necrosis linfocitaria por causa de las hemorragias- y renales -nefrosis-. Las lesiones nerviosas son difíciles de catalogar, pudiendo corresponder a fenómenos isquémicos inducidos

por microangiopatías (coagulación intravascular diseminada).

Debido a la lesión hepática, que ocupa un lugar central, se ha descrito la enfermedad como *hepatitis necrótica infecciosa del conejo*, la cual se trata de una hepatitis grave aguda con fenómenos regresivos del parénquima asociados a fenómenos inflamatorios a nivel del espacio portabiliar, con numerosas similitudes histológicas a la hepatitis vírica humana y especialmente las que actúan de forma necrotizante y que causan la muerte por insuficiencia aguda. Hay una serie de motivos que apoyan la naturaleza infecciosa del cuadro dada su posibilidad de infección experimental al inyectar extractos frescos de hígado y pulmón.

Los daños microvasculares pueden ser los causantes de daños microvasculares que se traducen en alteraciones regresivas del endotelio y túnica media de las arteriolas con las consiguientes lesiones hemorrágicas multiorgánicas, afección a la que se acompañan microangiopatías trombóticas, alteraciones de los glomérulos renales y manifestaciones nerviosas.

La enfermedad descrita en este punto parece ser muy semejante a la enfermedad hemorrágica descrita en China, similitudes no sólo se refieren al cuadro clínico de hemorragias nasales sino al anatomopatológico -hepatitis, pulmonía hemorrágica, esplenomegalia y hemorragias varias-, e histopatológico -hepatitis, lesiones endoteliales de los vasos, coagulación intravascular diseminada y lesiones de la mielina.

FARMACOCINETICA DEL CLORANFENICOL EN EL CONEJO

P. Guillot y col.

(Ann Rech. Vét. 1988, 19: 27-33)

El cloranfenicol es un antibiótico sintético de amplio espectro. Ha sido estudiada su farmacocinética a base de la posología clásica para este producto que es de 50 mg/Kg por administración única por vía oral o mediante inyección endovenosa en 10 conejos machos (5 + 5) de raza Neozelandes adulta. La absorción del cloranfenicol por el conejo es rápida ($K_a = 2,76$ l/h. -con una semivida

de 0,25 horas- pero el porcentaje absorbido es escaso ($42,5 \pm 11,9\%$). Por la vía oral el descenso de la concentración plasmática es significativamente más lento que después de la vía endovenosa, dando una semivida de 3,3 horas que viene a ser una cifra similar a la de otras especies. Por el contrario, la excreción total es de $22,7 \pm 2,1$ ml/min/Kg. siendo superior a las demás especies -6-7 ml/min. en los bóvidos y 2,8 ml/min. en las aves. La tasa de cloranfenicol contenida en los cecotrofos son suficientes para que después de 24 horas la tasa plasmática sea aún de 1,56 ng/ml. Los autores señalan la necesidad de administrar dosis únicas durante varios días, como la mejor forma de terapéutica.